

論文内容要旨

Molecular epidemiology of human papillomavirus 18 infection in Japanese Woman.

(日本人女性の子宮頸部から検出されたヒトパピローマウイルス 18 型のゲノム配列解析)

Infection, Genetics and Evolution. 2020 ; 83 : 104345.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104345>

外科系 産婦人科学 中 摩佑子

【目的】 子宮頸癌 (ICC) やその前癌病変である子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) ・上皮内腺癌 (AIS) は発癌性ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続感染によって生じ, HPV ゲノムの一部が宿主ゲノムに組み込まれることが発癌に重要な役割を果たす. 発癌には発癌蛋白をコードする E6/E7 領域の組込みが必須で, その際に E6/E7 発現を抑制する E2 領域が欠失することで E6/E7 が高発現するとされる. HPV18 型は子宮頸癌において HPV16 型の次に高頻度に検出され, 扁平上皮癌 (SCC) よりも腺癌 (ADC) からの検出頻度が高い. HPV では 10%未満のゲノム配列の違いによってバリエーション (lineage/sublineage) が存在し, HPV16 型では特定のバリエーションと病変進展度・組織型との関連が報告されているが, HPV18 型ではバリエーションに関する報告は海外においてもほとんどない. そこで, 日本における HPV18 型のゲノム配列を解析し, バリエーション分布や病変進展度・組織型との関連を調べる事を本研究の目的とした.

【方法】 日本人から採取した子宮頸部擦過細胞検体 87 例 (正常 [NILM] n=9, CIN1/2 n=7, AIS n=12, SCC n=22, ADC n=29, その他の組織型の ICC n=8) から DNA を抽出し, HPV18 全長ゲノムを long-range PCR にて増幅後に, 次世代シーケンサーを用いて全ゲノム配列を決定した. 全長ゲノムの増幅を得られなかった検体については E6/E7・E2 領域を PCR 増幅し, サンガー法を用いてそれぞれの配列を決定した. 得られた全ゲノム配列及び E6/E7・E2 配列を用いて, バリエーションのリファレンス配列と共に最尤法による系統樹解析を行い, 各検体のバリエーション帰属を決定した.

【結果】 85 例が lineage A (sublineage: A1 n=72, A3/A4 n=13)、2 例が lineage B (sublineage: B2 n=1, B3 n=1) であった. sublineage A1 の割合は ICC と NILM/CIN の間でも (75.0% vs. 84.5%, P=0.46)、SCC と ADC の間でも (81.8% vs. 89.7%,

P=0.45) 差が認められなかった. ICC/AIS と NILM/CIN の間では、ICC/AIS で有意に E2 欠失の頻度が高かった (56.3% vs. 18.8%, $p=0.01$). また, NILM/CIN でも 20% に E2 欠失が認められた.

【結論】 日本での HPV18 型のバリエーション分布は sublineage A1 に偏っており, 特定のバリエーションと病変進展度・組織型との関連は見られなかった. HPV16 型ではウイルスゲノム変異によって発癌リスクを高めている可能性があるが, HPV18 型では感染初期より E2 欠失を伴うゲノム組込みを起こし E6/E7 の高発現を生じることで発癌リスクを上げているのかもしれない.

(1200字／1200字)